
为基因和细胞治疗加上一把“安全锁”

作者：writer 来源：爱科学

本文原地址：<https://www.iikx.com/news/progress/10684.html>

本文仅供学习交流之用，版权归原作者所有，请勿用于商业用途！

为基因和细胞治疗加上一把“安全锁”。8月8日，华东师范大学生命科学学院、医学合成生物学研究中心研究员叶海峰团队在《科学进展》在线发表最新研究成果，他们利用合成生物学的设计思路，开发了一种安全高效的天然绿色小分子、临床批准药物阿魏酸钠调控的基因控制开关。

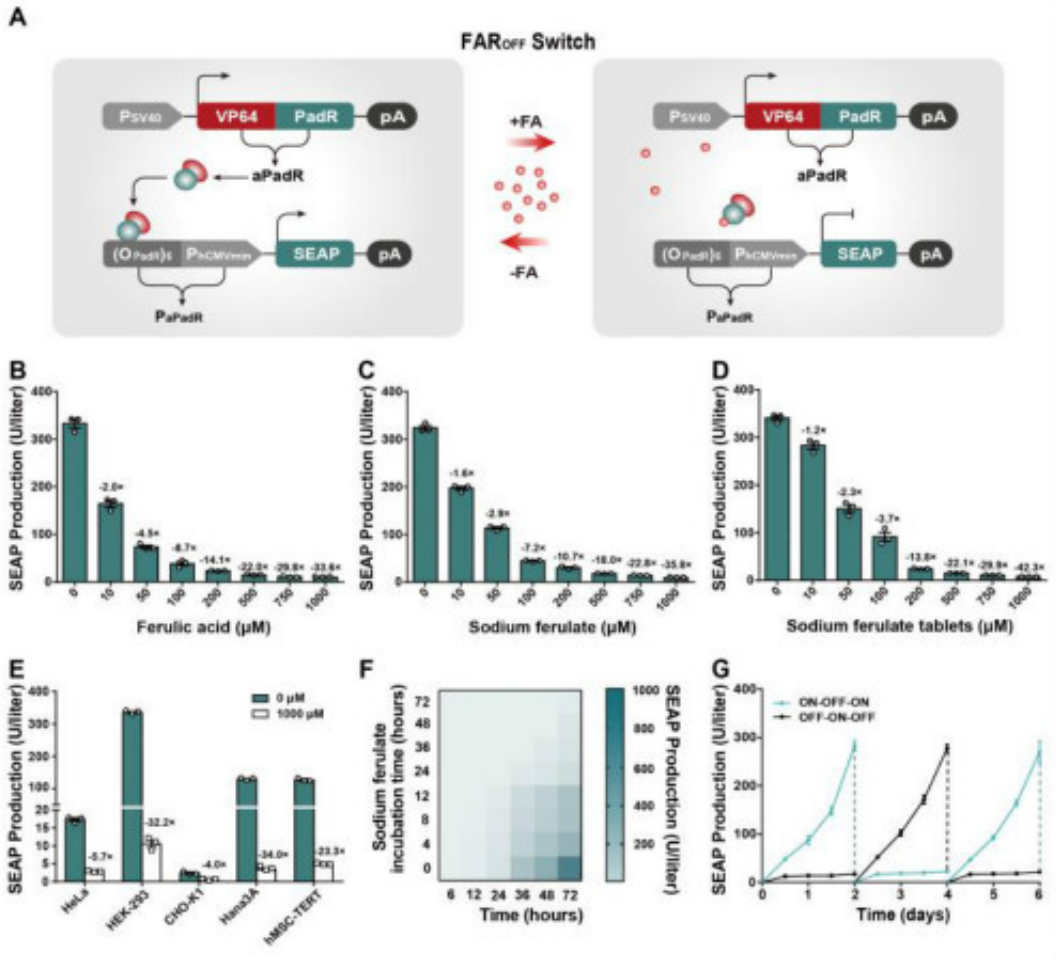
基因和细胞治疗处于疾病创新性疗法的最前沿，已成为治疗许多疾病的突破口，有望加强临床疗效，改善患者生活质量。但细胞疗法通常只用于病情严重或经过大量预先治疗的患者群体，同时存在非常严重的不良事件，限制了可受益的患者群体。因此，如何实现个性化、精准化治疗及活体细胞治疗药物的精准可控释放，是目前医学界、产业界、学术界面临的棘手问题。

虽然科学家们已经为基因和细胞疗法提出了多种保障措施，但目前大部分可用方案依赖于小分子化合物调控治疗蛋白的输出。叶海峰告诉《中国科学报》，这类小分子化合物主要包括各种抗生素、化妆品成分、食品添加剂等，在疾病治疗过程中产生的副作用以及在病人体内的长期性，均未经临床认证。在该研究中，研究人员利用我国国家药品监督管理局批准的、可用于心血管疾病治疗的、能够预防血栓形成的临床批准药物阿魏酸钠作为基因线路的触发开关，调控治疗药物的释放，具有优越的临床应用背景，有助于加速基因和细胞疗法的临床转化。

研究团队利用枯草芽孢杆菌168中padA基因的转录调节抑制子PadR，能够在环境中存在阿魏酸时，从它特异的DNA结合序列上解离这一特性，成功构建了阿魏酸/阿魏酸钠调控的基因开关（FAR switch），包含FAROFF switch（关）和FARON switch（开）两类。

该项研究中的FAROFF

switch（关）由人工合成的转录激活子aPadR（VP64-PadR）和诱导型启动子PaPadR [(OPadR)6-PhCMVmin]两部分元件组成。当没有阿魏酸钠时，转录激活子aPadR特异性结合到诱导型启动子PaPadR上，启动下游报告基因表达；而当存在阿魏酸钠时，转录激活子aPadR立即从启动子PaPadR上解离，从而关闭下游基因表达。研究结果表明，FAROFF switch显示出对阿魏酸/阿魏酸钠以及阿魏酸钠药片良好的基因表达动力学特征，包括不同药物浓度的依赖性，不同药物孵育时间的依赖性、可逆性，以及在不同哺乳动物细胞系中的可调性。

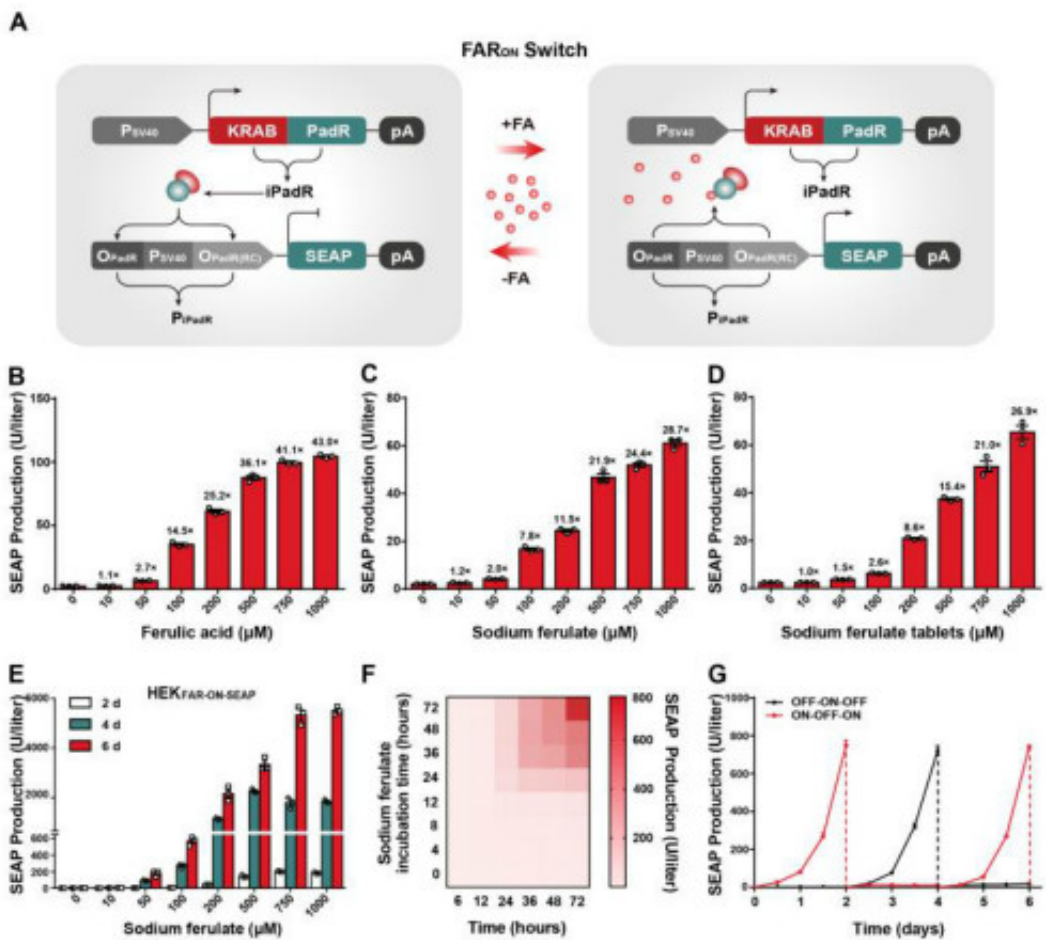


FAROFF switch的原理图和基因表达动力学表征

此外，研究人员进一步设计、构建了FARON

switch，该开关由人工合成的转录抑制子iPadR（KRAB-PadR）和诱导型启动子PiPadR [OPadR-PSV40-OPadR(RC)]两部分元件组成。FARON switch的工作原理与FAROFF switch相反，当环境中不存在阿魏酸钠时，下游报告基因表达关闭；而当阿魏酸钠存在时，则引发下游报告基因表达。研究结果显示，FARON

switch同样显示出对阿魏酸/阿魏酸钠以及阿魏酸钠药片良好的基因表达动力学特征。



FARON switch的原理图和动力学表征

鉴于FAR switch展现出的高度可控性，研究人员将该开关应用于以下三方面研究，进一步证实了FAR switch的灵活性和应用广度。

（一）可应用于阿魏酸钠调控的CRISPR-Cas9/dCas9系统。CRISPR-Cas9/dCas9系统已被广泛应用于表观遗传修饰和定点基因编辑，但持续性表达的Cas9蛋白存在脱靶的风险，带来不可预估的副作用。因此，研究人员在FARON switch的基础上，进行设计、改造，构建了阿魏酸钠调控的表观遗传修饰系统（内源基因激活装置PadRa和内源基因抑制装置PadRi）和基因编辑系统（基因删除装置PadRdel），实现了阿魏酸钠调控的基因编辑和表观遗传操。

（二）可应用于阿魏酸钠和苯甲酸联合控制的单细胞内的高阶逻辑运算。哺乳动物细胞装载可编程的基因调控网络（FAR switch和Benzoic acid-inducible switch），在阿魏酸钠和苯甲酸双输入的情况下，执行多种高阶逻辑运算，组装生物计算机，实现复杂的人机交互，未来有望为患者提供量身定制精准给药措施，实现个性化、精准化医疗。

（三）可应用于小鼠体内长期可控的转基因表达。为了实现FARON switch在未来基因和细胞疗法中的应用，研究人员将包含FARON switch的稳转细胞株HEKFAR-

ON-SEAP，通过微胶囊包裹技术并移植至小鼠体内。研究结果表明：体内含有FARON switch的小鼠，无论是腹腔注射阿魏酸钠，还是口服阿魏酸钠药片，均能在小鼠血清中检测到报告基因碱性磷酸酶（SEAP）的表达，药物的诱导调控周期达15天。

叶海峰表示，临床批准药物阿魏酸钠调控的FAR switch，进一步丰富了合成生物学工具箱，同时也为操纵遗传基因提供了新型装置。该研究展示了一种安全、稳健的基因动态调控装置，为基于基因和细胞治疗的精准医学的动态干预提供了新策略，为精准医疗的快速发展保驾护航。这种临床药物小分子控制开关将大大加速智能基因/细胞药物通往临床转化的应用步伐。（来源：中国科学报秦志伟）

相关论文信息：DOI: 10.1126/sciadv.abb9484

版权声明：凡本网注明来源：中国科学报、科学网、科学新闻杂志的所有作品，网站转载，请在正文上方注明来源和作者，且不得对内容作实质性改动；微信公众号、头条号等新媒体平台，转载请联系授权。邮箱：shouquan@stimes.cn。

作者：叶海峰等 来源：《科学进展》

更多 科学进展 请访问 <https://www.iikx.com/news/progress/>

本文版权归原作者所有，请勿用于商业用途，[爱科学iikx.com](https://www.iikx.com)转发